

LÁCTEOS Y LACTANCIA MATERNA: EFECTO EN LA FISIOLÓGÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO

José Luis Bucarey T. ¹ y Alejandra Espinosa E. ^{2,3}

¹Escuela de Medicina, Campus San Felipe, Universidad de Valparaíso.

²Departamento de Tecnología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Center for Studies of Exercise, Metabolism and Cancer (CEMC), Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Resumen

El músculo esquelético posee funciones múltiples en el organismo humano, dentro de las que destacan la movilidad y el control metabólico del organismo. Lo anterior requiere que en las distintas etapas del desarrollo de la vida del individuo mantenga su masa y estructura. La incorporación de lácteos como fuente de sustratos nutricionales para el desarrollo del músculo esquelético es fundamental. Esta revisión tiene por objetivo mostrar evidencia científica sobre el papel de los lácteos como fuente de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono, los cuales participan en el desarrollo del músculo esquelético en los inicios de la vida y la mantención de este en el período de envejecimiento. La evidencia mostrada en esta revisión apunta a que los componentes nutricionales aportados por los lácteos y la lactancia favorecen la proliferación de las células mioblastos, la síntesis de proteínas de la maquinaria contráctil y la fortaleza de la unión neuromuscular en los inicios de la vida. En la vida adulta, los aportes de la suplementación con lácteos parecen potenciar los efectos del ejercicio sobre la fuerza y resistencia muscular. Por otra parte, variados componentes de la leche propician el enlentecimiento del proceso de sarcopenia asociada al envejecimiento. Concluimos finalmente que la salud del músculo esquelético a lo largo de la vida de un individuo puede potenciarse con la ingesta permanente de productos lácteos.

Palabras claves:

Sarcopenia, lactancia, resistencia muscular, envejecimiento.

1. Introducción

El músculo esquelético compone el 40% de la masa muscular del organismo. Su unidad

funcional básica es el sarcómero, el que se encarga del proceso de excitación-contracción (E-C), lo que genera la movilidad del músculo [1–3]. Junto a su función motriz, también participa

del control metabólico, regulando la glicemia postprandial a través del ingreso de glucosa desde el medio extracelular hacia el interior de la fibra muscular [4]. El músculo esquelético es un órgano capaz de oxidar tanto la glucosa como los ácidos grasos para mantener concentraciones adecuadas de ATP, con el propósito de obtener energía para el proceso contráctil. Esta función metabólica se pierde frente a condiciones como la obesidad y el envejecimiento [5,6]. Al respecto, este capítulo tiene por objetivo mostrar la evidencia científica sobre el papel de una nutrición suplementada con productos derivados de la leche como fuente de aminoácidos, ácidos grasos e hidratos de carbono, sumada a otros elementos nutricionales específicos, que condicionan el buen desarrollo y función del músculo esquelético, tanto en los inicios de la vida como en el período de envejecimiento.

2. Etapas del desarrollo del músculo esquelético

La formación del tejido muscular comienza

durante el desarrollo embrionario, etapa en la cual la nutrición materna le ofrecerá al embrión los componentes esenciales para la proliferación adecuada de las células comprometidas al linaje muscular. La primera etapa o miogénesis temprana, se origina de la condensación del mesodermo paraxial en estructuras epiteliales llamadas somitas, las cuales se diferencian hacia el esclerotoma, que dará lugar al desarrollo del cartílago y del hueso de la columna vertebral y de las costillas. La zona dorsolateral de las somitas originará el dermomiótoma, que posteriormente se diferenciará en células progenitoras de músculo esquelético y de la dermis [7,8]. Posteriormente, las células progenitoras de músculo esquelético responden a diferentes factores de crecimiento y diferenciación para formar la fibra madura. El proceso se muestra en la (Figura 1). La miogénesis primaria se desarrolla entre la 8a y 10a semana de gestación. Posteriormente, las fibras secundarias, se adosan a las primarias y comienzan a crecer de manera longitudinal, esta es la etapa fetal del desarrollo del músculo esquelético y ocurre entre la semana 10 y 18 del desarrollo del feto. En esta etapa se transcriben los llamados factores musculares miogénicos [9–11].

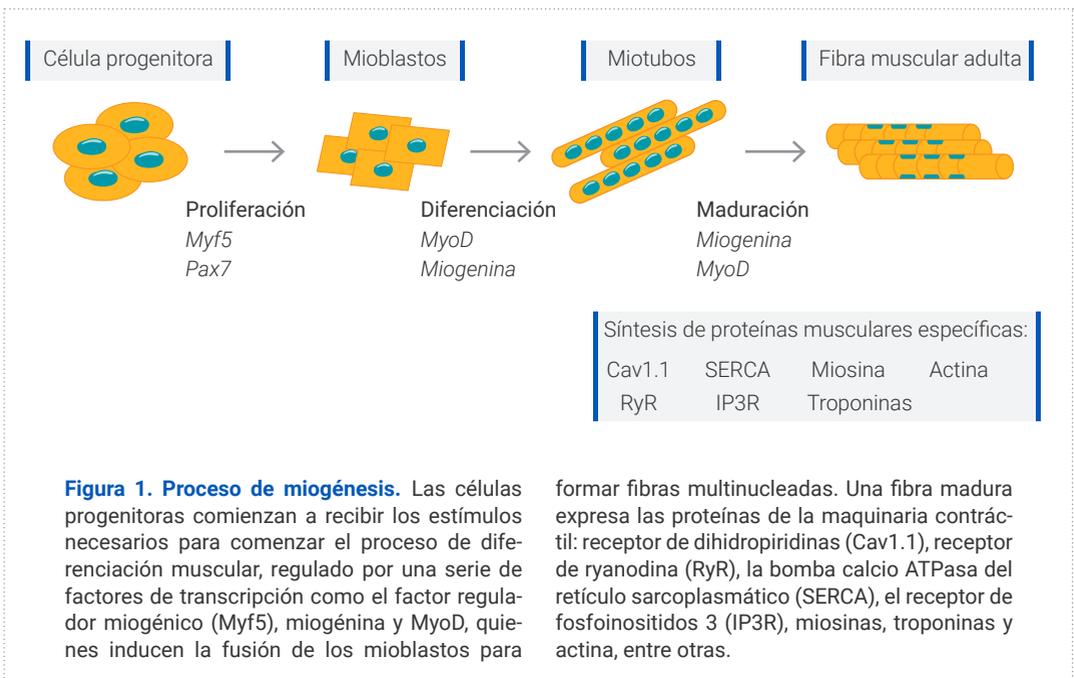


Figura 1. Proceso de miogénesis. Las células progenitoras comienzan a recibir los estímulos necesarios para comenzar el proceso de diferenciación muscular, regulado por una serie de factores de transcripción como el factor regulador miogénico (*Myf5*), *miogénina* y *MyoD*, quienes inducen la fusión de los mioblastos para

formar fibras multinucleadas. Una fibra madura expresa las proteínas de la maquinaria contráctil: receptor de dihidropiridinas (*Cav1.1*), receptor de ryanodina (*RyR*), la bomba calcio ATPasa del retículo sarcoplasmático (*SERCA*), el receptor de fosfoinosítidos 3 (*IP3R*), miosinas, troponinas y actina, entre otras.

3. Regulación del metabolismo y estrategias nutricionales

La regulación de la síntesis de moléculas energéticas en el organismo se realiza principalmente por el control de tres órganos: el tejido adiposo, el hígado y el músculo esquelético, pero este último será el foco de atención en este capítulo [12]. El músculo esquelético utiliza energía para generar el movimiento a través de la oxidación de glucosa y grasas, por una parte, pero también es capaz de almacenar lípidos y, en menor grado, glucógeno, con el fin de contar con reservas energéticas [13]. La insulina, hormona peptídica liberada por el páncreas en respuesta a hiperglicemia, es capaz de unirse a sus receptores específicos presentes en el túbulo T del sarcolema, estimulando tanto la entrada de glucosa, como la de ácidos grasos a la fibra muscular [3]. Es relevante buscar estrategias nutricionales que mantengan las funciones metabólicas de manera adecuada, con el propósito de evitar o contrarrestar los efectos deletéreos de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes tipo 2 o la obesidad. Dada la relevancia del músculo en el metabolismo sistémico, desde las primeras etapas de la vida es necesario consumir alimentos que entreguen los nutrientes esenciales para el desarrollo de la masa muscular y su soporte óseo. La alimentación exclusiva con leche materna en los primeros meses del lactante es crucial, ya que aporta elementos esenciales de manera balanceada para el desarrollo tanto de los huesos como del músculo esquelético [14]. Una alimentación con leche materna por más de 6 meses condiciona al individuo a un mejor desarrollo motor en la infancia y pubertad [15,16]. Junto al gran aporte nutricional que ofrece la lactancia materna al recién nacido y lactante, también es relevante la función protectora, mediante el fortalecimiento de la inmunidad y la protección contra enfermedades metabólicas, en las cuales el músculo esquelético posee

un papel preponderante. A pesar de que la composición de la leche materna cambia en el curso de la lactancia, esta proporciona proteínas antimicrobianas como perforinas y granzimas, inmunoglobulinas, incluso células del sistema inmune [17]. Existe una fuerte evidencia epidemiológica que ha demostrado que la lactancia materna confiere protección contra el desarrollo de enfermedades metabólicas como la obesidad en períodos posteriores de la vida, probablemente mediante mecanismos epigenéticos [18,19]. La leche materna contiene leptina, hormona que predispone a un fenotipo delgado y que la resistencia a esta predispone a un fenotipo de obesidad. La concentración de leptina de la leche materna promovería un aumento en la termogénesis mediante la activación del eje leptina-quinasa activada por AMP cíclico (AMPK) en los músculos esqueléticos de tipo oxidativos, potenciando la oxidación de lípidos como también la entrada de glucosa a la fibra muscular [20,21]. Otros factores con actividad biológica presentes en la leche humana materna son: adiponectina, proteína de unión a ácidos grasos adipocítico y la proteína de unión a ácidos grasos epidérmicos, todos ellos involucrados en el metabolismo lipídico [22,23]. Dentro de los macronutrientes que aporta la leche materna, se encuentra un 7% de carbohidratos, 5% de lípidos, 0,9% de proteínas y 0,2% de minerales. Los ácidos grasos en forma de triglicéridos ocupan el 98-99% de las grasas totales de la leche humana, los cuales presentan patrones diferentes en cuanto a la composición de ácidos grasos, los que dependen entre otros factores, de la etnia, el tipo de alimentación o factores sociodemográficos de la madre [23,24]. Aportados en la leche, estos poseen una alta biodisponibilidad a nivel intestinal, lo que favorece su absorción. Los lípidos aportados por la leche representan más del 50% de la ingesta diaria de energía del lactante, además de permitir la regulación de las funciones celulares, la comunicación intracelular y la modulación epigenética del genoma. La leche humana posee

triglicéridos ricos en ácidos grasos saturados como el ácido palmítico, el que se ubica en posición sn-2 en el triglicérido, facilitando de esta forma su absorción a nivel intestinal [25]. Dentro de los ácidos grasos monoinsaturados, el ácido oleico (C18:1n-9, OA) es el más abundante en la leche materna. Con respecto a los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (PUFA) de la serie n-6, como el ácido γ -linolénico (C18:3n-6, GLA) y ácido araquidónico (C20:4n-6, ARA) y los ácidos eicosapentaenoico (C20:5n-3, EPA) y ácido docosahexaenoico (C22:6n-3, DHA) de la serie n-3, respectivamente, podemos mencionar que su aporte en la leche materna estará dado por el tipo de alimentación y por el nivel de las desaturadas de ácidos grasos de la madre [26]. Tanto EPA como DHA son de gran importancia en el desarrollo de la fibra muscular. Sin embargo, recientemente se ha descrito que un exceso en el aporte tanto de EPA como DHA en la leche materna puede generar una inhibición en el proceso de miogénesis como de diferenciación muscular. Estos datos deben ser considerados al momento de elegir fórmulas lácteas utilizadas en reemplazo de la leche materna [27,28].

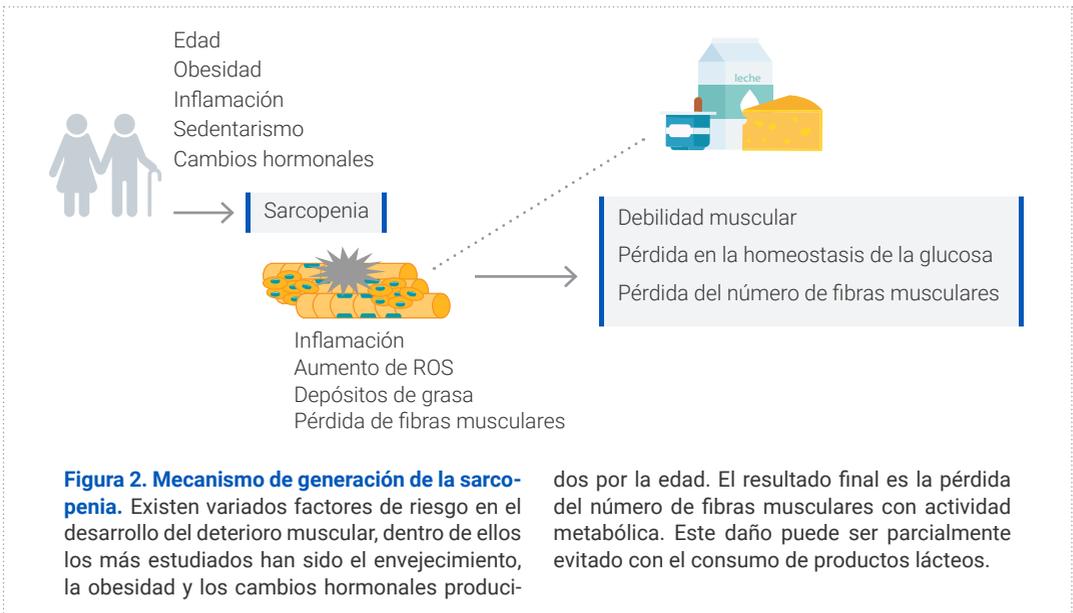
4. Efecto de la obesidad gestacional sobre el músculo esquelético

Actualmente, las cifras de obesidad materna en los países desarrollados y en vías de desarrollo se han elevado alarmantemente. En una madre desnutrida se genera un efecto perjudicial en la miogénesis fetal, traduciéndose en una menor masa muscular al momento del nacimiento [29]. Considerando que tanto para miocitos como para adipocitos existe un precursor mesenquimático común, la obesidad generaría un ambiente que favorece el desarrollo del linaje adipogénico a expensas de la miogénesis en la descendencia en desarrollo [30]. La suplementación alimentaria con leche humana en ratas mejora

el metabolismo de la glucosa y los lípidos, disminuyendo los marcadores de inflamación, tanto séricos como tisulares [31]. El consumo de leche materna mejora los parámetros asociados al desbalance en la homeostasis de la glucosa, mejorando marcadores de resistencia a la insulina y la prueba de tolerancia a la glucosa [31].

5. Envejecimiento y sarcopenia

El envejecimiento se caracteriza por ir acompañado de la pérdida progresiva de la masa muscular [32]. La sarcopenia, que se define como la pérdida de masa muscular relacionada con la edad, se acompaña de la pérdida de fuerza, puede ir asociada a discapacidad física, aumento de las caídas y menor tolerancia a la glucosa. Desde los 30 años de vida la masa muscular esquelética comienza a descender, lo que conlleva de manera gradual a una resistencia a la insulina basal [33]. Cambios hormonales propios del proceso de envejecimiento afectan el músculo esquelético. Los estrógenos en la mujer y la testosterona en el hombre son estímulos que pueden activar las células satélites, las cuales son células en estado de reposo, que se encuentran adosadas a las fibras musculares y que poseen potencial proliferativo y de diferenciación, ellas participan de manera activa en procesos de regeneración muscular, propiciando la regeneración muscular [34]. La Figura 2 menciona los mecanismos involucrados en el desarrollo de sarcopenia, los cuales pueden contrarrestarse con el consumo de productos lácteos, como se podrá apreciar en la siguiente sección.



6. Nutrición basada en lácteos contra la sarcopenia

Los productos lácteos son una de las principales fuentes de calcio, magnesio, fósforo, potasio, zinc, selenio, vitamina A, riboflavina, vitamina B12 y ácido pantoténico, entre otros elementos [35,36]. Componentes que participan de manera directa y/o indirecta en la conservación tanto de la densidad mineral ósea como de la estructura funcional del músculo esquelético (**Figura 3**). Dentro de los productos lácteos que ofrecen la mayor cantidad de proteínas se encuentra el queso, aportando 24,9 g/100 g comparado con la leche que aporta 3 g/100 g. Con respecto al aporte de calcio, el queso también lidera la lista respecto a otros productos como la leche o el yogurt, aportando con 721 mg/100 g comparado con la leche que entrega 120 mg/100 g [37]. Mujeres que consumían 2,2 porciones de lácteos (leche, queso o yogurt) al día o más, presentaron una masa ósea apendicular total y cortical significativamente más alta en comparación con mujeres que ingerían menos de 1,5 porciones al día [38]. El equilibrio entre la entrega de calcio, fosfato inorgánico, proteínas y vitamina D, que ofrecen los productos lácteos parecen reducir la resorción y

aumentar la formación ósea.

Con respecto a la ingesta de proteínas, la literatura muestra evidencia que sugiere que las dietas hipocalóricas con un alto contenido de proteínas generan un aumento de la masa muscular, a diferencia de dietas hipocalóricas con bajo contenido de proteínas las que disminuyen la masa muscular [39]. Al respecto, la proteína láctea es una buena fuente de aminoácidos esenciales para la síntesis de proteínas, ayudando a la conservación de la masa muscular metabólicamente activa durante la pérdida de tejido debido a lesión muscular [40]. Estas propiedades se basan en el hecho de que los productos lácteos y, especialmente la leche de vaca, contienen caseína y proteínas de suero, comúnmente en una proporción de 3: 1 (caseína: suero). La administración de caseína por sí sola puede aumentar la concentración de aminoácidos en suero y ayudan al proceso de reparación del daño muscular antes mencionado. Se ha observado una serie de efectos antioxidantes de α -caseínas, β -caseínas y β -lactoglobulina las que pueden mitigar el daño relacionado con el envejecimiento inducido por el estrés oxidativo al inhibir la senescencia celular y el aumento de la diferenciación y maduración de los mioblastos [41-43] (**Figura 3**). El consumo de productos lácteos en adultos mayores puede re-

ducir el riesgo de sarcopenia, sobre todo en quienes consumen leche y yogurt de bajo contenido en grasa, en ellos mejora la masa muscular cuando la proteína láctea se incorpora de manera regular a la dieta [36]. En un estudio realizado a hombres mayores de 60 años, a quienes se les administró caseinato, el que contiene la mezcla de aminoácidos presentes en la leche, se les midió el nivel de síntesis de proteínas musculares después de 3 horas de aplicarse un protocolo de ejercicio. Estos hombres lograron sintetizar más proteínas musculares que el control que recibió una bebida rica en carbohidratos [44]. Uno de los factores que puede empeorar la degeneración muscular es la hospitalización. En pacientes hospitalizados, la recuperación de la fuerza muscular es lenta luego de estos periodos de inactividad física. Un estudio evaluó el efecto de la administración de una bebida láctea en base a leche enriquecida con proteínas de suero (10,5 g) y caseína (0,5%) en estos pacientes, observándose que mejoró la resistencia muscular al ejercicio [45]. La adición de 210 g/día de queso ricota por 12 semanas a un grupo de adultos mayores que presentaban sarcopenia mejoró la masa de músculo esquelético apendicular, que corresponde a la suma de la masa magra de las piernas y los brazos, y el rendimiento físico [46].

Los derivados de la leche también son una fuente importante de vitamina D activa o

1,25(OH)2D3 con una adecuada biodisponibilidad. A medida que el individuo envejece, sus requerimientos de vitamina D son mayores. En la salud del músculo esquelético, el balance de vitamina D es crucial ya que ejerce un papel fisiológico en la absorción de calcio y fósforo a nivel del intestino. Cortes histológicos de tejido muscular de individuos con deficiencia de vitamina D revelan espacios interfibrilares agrandados e infiltración de gránulos de grasa, fibrosis y glucógeno que reflejan daño [47]. El músculo esquelético responde a la acción de la 25(OH)D3 o de 1,25(OH)2D3 mediante una acción genómica y una no genómica, aumentando la síntesis de proteínas musculares [48,49] (**Figura 3**), lo que ayudaría a contrarrestar los efectos de la sarcopenia. La revisión sistemática realizada por Cuesta-Triana y cols. 2019, aborda alguno de los mecanismos sugeridos, que explican la relación entre el consumo de productos lácteos y los buenos resultados obtenidos en el control de la sarcopenia [36]. Por lo tanto, la ingesta de lácteos puede retrasar la sarcopenia y la pérdida ósea, mediante *i)* el aumento en la síntesis de proteínas musculares, *ii)* mejorando el balance nitrogenado del organismo, y *iii)* el aumento de la reabsorción de calcio [36] (**Figura 3**). Todos estos son antecedentes que permiten indicar que en el envejecimiento el consumo de lácteos contribuye a prevenir el deterioro de la masa muscular.

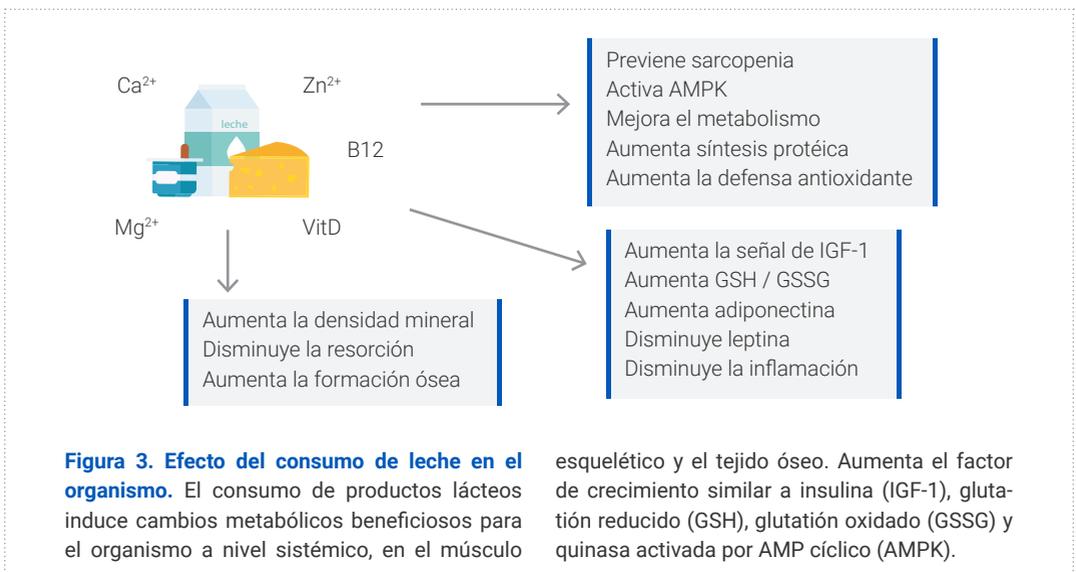


Figura 3. Efecto del consumo de leche en el organismo. El consumo de productos lácteos induce cambios metabólicos beneficiosos para el organismo a nivel sistémico, en el músculo

esquelético y el tejido óseo. Aumenta el factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1), glutatión reducido (GSH), glutatión oxidado (GSSG) y quinasa activada por AMP cíclico (AMPK).

7. Lácteos contra los trastornos metabólicos y hormonales del músculo esquelético

Los productos lácteos ejercen un importante efecto metabólico en el individuo, el que se relaciona con implicancias directas en el músculo esquelético. Se ha demostrado que la administración de leche de cabra a ratas obesas reduce los niveles de hemoglobina glicosilada, de triglicéridos y la intolerancia a la glucosa. En el músculo esquelético es capaz de mantener activada la vía de la proteína quinasa A activada por AMPc [50]. Estudios realizados en adultos obesos sugieren que el consumo de leche se correlaciona de manera positiva con la concentración de calcio sérico y de manera negativa con el IMC [51]. La incorporación de alrededor de 200 g/día de queso ricota a la alimentación tradicional de adultos mayores es capaz de fortalecer la fuerza muscular del individuo [36]. El consumo diario de yogurt bajo en grasa, en dosis de 80 a 125 g se asocian a un riesgo menor de desarrollar sarcopenia, síndrome metabólico y diabetes tipo 2 [35]. El consumo elevado de leche ejerce efectos sobre el eje somatotrópico, estimulándolo en múltiples niveles lo que eleva las concentraciones de hormona del crecimiento (GH) y del IGF-1. Este último posee efectos hipertróficos sobre el músculo esquelético, aumentando las señales de Ca²⁺ intracelulares [52]. Cuando las tasas de síntesis y degradación de proteínas musculares aumentan, se requiere una nutrición adecuada para facilitar el proceso de recuperación. Se ha postulado que el aporte de aminoácidos a partir de la leche, tales como la arginina, lisina y ornitina, puede estimular la liberación de GH y de IGF-1, lo que podría ayudar en la salud del músculo esquelético a través del aumento en la síntesis proteica [53].

Recientemente, se ha demostrado que la leche de burra también tendría efectos beneficiosos para el músculo [31]. Al respecto, en el músculo esquelético, la alimentación con leche de burra en ratas produce un aumento en la ra-

zón GSH/GSSG, un aumento en la oxidación de ácidos grasos a nivel mitocondrial, reducción de mediadores inflamatorios, y mejoramiento del metabolismo de la glucosa a través del aumento de los niveles de adiponectina y disminución de leptina [31]. Al respecto, la leche de burra tendría una buena tolerancia digestiva, menor respuesta alérgica, mejor relación n-6/n-3 PUFA y un menor contenido de colesterol [54-57]. Sin embargo, es necesario continuar con más estudios. Finalmente, es importante indicar que la fortaleza de los productos lácteos se obtiene debido a la integración de todos los componentes que contiene ya que los resultados no serían igual de beneficiosos ingiriendo los diversos constituyentes de manera separada.

8. Conclusión

El fomento de la lactancia y la adición de proteínas lácteas en la alimentación son cruciales para un buen desarrollo y mantención del tejido muscular esquelético. El número de fibras musculares con que nace un individuo puede condicionar su metabolismo e incluso impactar en la calidad de vida en la vejez. El consumo de lácteos durante la adultez permite mejorar el rendimiento físico y atenuar la pérdida de la fuerza muscular a medida que se envejece. Los mecanismos por los cuales se produce esta acción tienen relación con el aumento en la concentración sérica de calcio, magnesio, vitamina D, además de aminoácidos y péptidos con buena biodisponibilidad, todos compuestos claves en la mantención de la estructura contráctil de músculo esquelético y el fortalecimiento de la densidad mineral del hueso. La estimulación de la síntesis de proteínas musculares por medio de los variados constituyentes aportados por la ingesta de productos lácteos permite que el músculo esquelético combata el proceso de sarcopenia obesogénica que afectaría a un alto número de adultos mayores.

Agradecimientos

La elaboración del presente manuscrito fue gracias a los proyectos del Fondo Nacional de Ciencia y Tecnología (FONDECYT) folios 1181798 y 1181774.

Referencias

- Flucher, B.E. y cols. Development of the excitation-contraction coupling apparatus in skeletal muscle: association of sarcoplasmic reticulum and transverse tubules with myofibrils. *Dev. Biol.* 1993;160: 135-47.
- Stern, M.D. y cols. Local control model of excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *J. Gen. Physiol.* 1997;110:415-40.
- Kiens, B. Skeletal muscle lipid metabolism in exercise and insulin resistance. *Physiol. Rev.* 2006;86:205-43.
- O'Neill, B.T. y cols. Differential Role of Insulin/IGF-1 Receptor Signaling in Muscle Growth and Glucose Homeostasis. *Cell. Rep.* 2015;11:1220-35.
- Kelley, D.E. Skeletal muscle fat oxidation: timing and flexibility are everything. *J. Clin. Invest.* 2005;115:1699-1702.
- Wicks, S.E. y cols. Impaired mitochondrial fat oxidation induces adaptive remodeling of muscle metabolism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2015;112:E3300-3309.
- Dequéant, M.-L. y cols. Segmental patterning of the vertebrate embryonic axis. *Nat. Rev. Genet.* 2008;9:370-82.
- Bismuth, K. y cols. Genetic regulation of skeletal muscle development. *Exp. Cell Res.* 2010;316:3081-86.
- Draeger, A. y cols. Primary, secondary and tertiary myotubes in developing skeletal muscle: a new approach to the analysis of human myogenesis. *J. Neurol. Sci.* 1987;81:19-43.
- Lee, H. y cols. Identification of Small Molecules Which Induce Skeletal Muscle Differentiation in Embryonic Stem Cells via Activation of the Wnt and Inhibition of Smad2/3 and Sonic Hedgehog Pathways. *Stem. Cells.* 2016;34:299-310.
- Ganassi, M. y cols. Myogenin promotes myocyte fusion to balance fibre number and size. *Nat. Commun.* 2018;9:4232.
- Shimizu, N. y cols. A muscle-liver-fat signalling axis is essential for central control of adaptive adipose remodelling. *Nat. Commun.* 2015;6:6693.
- Meex, R.C.R. y cols. Modulation of myocellular fat stores: lipid droplet dynamics in health and disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2009;297:R913-24.
- Geddes, D. y cols. Breastfeeding and Human Lactation. *Nutrients* 2019;11.
- Pires, S.C. y cols. Influence of the duration of breastfeeding on quality of muscle function during mastication in preschoolers: a cohort study. *BMC Public Health* 2012;12:934.
- Grace, T. y cols. Breastfeeding and motor development: A longitudinal cohort study. *Hum. Mov. Sci.* 2017;51:9-16.
- Twigger, A.-J. y cols. Expression of Granulysin, Perforin and Granzymes in Human Milk over Lactation and in the Case of Maternal Infection. *Nutrients* 2018;10.
- Pauwels, S. y cols. The Influence of the Duration of Breastfeeding on the Infant's Metabolic Epigenome. *Nutrients* 2019;11.
- Rito, A.I. y cols. Association between Characteristics at Birth, Breastfeeding and Obesity in 22 Countries: The WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative - COSI 2015/2017. *Obes. Facts.* 2019;12:226-43.
- Pico, C. y cols. Perinatal programming of body weight control by leptin: putative roles of AMP kinase and muscle thermogenesis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:1830S-37S.
- Wolski, E. y cols. The role of leptin in human lipid and glucose metabolism: the effects of acute recombinant human leptin infusion in young healthy males. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011;94:1533-44.
- Bronsky, J. y cols. Adiponectin, adipocyte fatty acid binding protein, and epidermal fatty acid binding protein: proteins newly identified in human breast milk. *Clin. Chem.* 2006;52:1763-70.
- George, A.D. y cols. Human Milk Lipidomics: Current Techniques and Methodologies. *Nutrients* 2018;10.
- Miliku, K. y cols. Human milk fatty acid composition is associated with dietary, genetic, sociodemographic, and environmental factors in the CHILd Cohort Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2019; 110:1370-83.
- Tomarelli, R.M. y cols. Effect of positional distribution on the absorption of the fatty acids of human milk and infant formulas. *J. Nutr.* 1968;95:583-90.
- Mazzocchi, A. y cols. The Role of Lipids in Human Milk and Infant Formulae. *Nutrients* 2018;10.
- Hsueh, T.-Y. y cols. Effect of Eicosapentaenoic Acid and Docosahexaenoic Acid on Myogenesis and Mitochondrial Biosynthesis during Murine Skeletal Muscle Cell Differentiation. *Front. Nutr.* 2018;5:15.
- Zhang, J. y cols. EPA and DHA Inhibit Myogenesis and Downregulate the Expression of Muscle-related Genes in C2C12 Myoblasts. *Genes (Basel)* 2019;10: pii: E64.

29. Bayol, S.A. y cols. Growing healthy muscles to optimise metabolic health into adult life. *J. Dev. Orig. Health. Dis.* 2014;5:420-34.
30. Tong, J.F. y cols. Maternal obesity downregulates myogenesis and beta-catenin signaling in fetal skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009;296:E917-24.
31. Trinchese, G. y cols. Human Milk and Donkey Milk, Compared to Cow Milk, Reduce Inflammatory Mediators and Modulate Glucose and Lipid Metabolism, Acting on Mitochondrial Function and Oleylethanolamide Levels in Rat Skeletal Muscle. *Front. Physiol.* 2018;9:32.
32. Mathus-Vliegen, E.M.H. Obesity and the elderly. *J. Clin. Gastroenterol.* 2012;46:533-44.
33. Janssen, I. y cols. Skeletal muscle mass and distribution in 468 men and women aged 18-88 yr. *J. Appl. Physiol.* 2000;89:81-88.
34. Batsis, J.A. y cols. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018;14:513-537.
35. Gil, Á. y cols. Introduction and Executive Summary of the Supplement, Role of Milk and Dairy Products in Health and Prevention of Noncommunicable Chronic Diseases: A Series of Systematic Reviews. *Adv. Nutr.* 2019;10:S67-S73.
36. Cuesta-Triana, F. y cols. Effect of Milk and Other Dairy Products on the Risk of Frailty, Sarcopenia, and Cognitive Performance Decline in the Elderly: A Systematic Review. *Adv. Nutr.* 2019;10:S105-S119.
37. Du, Y. y cols. Advantage of Dairy for Improving Aging Muscle. *J. Obes. Metab. Syndr.* 2019;28:167-74.
38. Radavelli-Bagatini, S. y cols. Dairy food intake, peripheral bone structure, and muscle mass in elderly ambulatory women. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29:1691-1700.
39. Trouwborst, I. y cols. Exercise and Nutrition Strategies to Counteract Sarcopenic Obesity. *Nutrients* 2018;10.
40. Aoyama, S. y cols. Effect of different sources of dietary protein on muscle hypertrophy in functionally overloaded mice. *Biochem. Biophys. Rep.* 2019;20:100686.
41. Lacroix, M. y cols. Compared with casein or total milk protein, digestion of milk soluble proteins is too rapid to sustain the anabolic postprandial amino acid requirement. *Am. J. Clin. Nutr.* 2006;84:1070-79.
42. Alcantara, J.M.A. y cols. Impact of cow's milk intake on exercise performance and recovery of muscle function: a systematic review. *J. Int. Soc. Sports. Nutr.* 2019;16:22.
43. Kim, Y.-E. y cols. Alpha-Casein and Beta-Lactoglobulin from Cow Milk Exhibit Antioxidant Activity: A Plausible Link to Antiaging Effects. *J. Food Sci.* 2019.
44. Reitelseder, S. y cols. Even effect of milk protein and carbohydrate intake but no further effect of heavy resistance exercise on myofibrillar protein synthesis in older men. *Eur. J. Nutr.* 2019;58:583-95.
45. Gade, J. y cols. Protein-enriched, milk-based supplement to counteract sarcopenia in acutely ill geriatric patients offered resistance exercise training during and after hospitalisation: study protocol for a randomised, double-blind, multi-centre trial. *BMJ. Open.* 2018;8:e019210.
46. Alemán-Mateo, H. y cols. Nutrient-rich dairy proteins improve appendicular skeletal muscle mass and physical performance, and attenuate the loss of muscle strength in older men and women subjects: a single-blind randomized clinical trial. *Clin. Interv. Aging.* 2014;9:1517-25.
47. Yoshikawa, S. y cols. Osteomalacic myopathy. *Endocrinol. Jpn.* 1979;26:65-72.
48. Jackson, A.S. y cols. Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2013;41:309-16.
49. Wardle, F.C. Master control: transcriptional regulation of mammalian Myod. *J. Muscle Res. Cell. Motil.* 2019;40:211-26.
50. Liu, W. y cols. Goat Milk Consumption Ameliorates Abnormalities in Glucose Metabolism and Enhances Hepatic and Skeletal Muscle AMPK Activation in Rats Fed with High-fat Diets. *Mol. Nutr. Food Res.* 2019;e1900703.
51. Mozaffarian, D. Dairy Foods, Obesity, and Metabolic Health: The Role of the Food Matrix Compared with Single Nutrients. *Adv. Nutr.* 2019;10:917S-23S.
52. Espinosa, A. y cols. IGF-I and insulin induce different intracellular calcium signals in skeletal muscle cells. *J. Endocrinol.* 2004;182:339-52.
53. Barclay, R.D. y cols. The Role of the IGF-1 Signaling Cascade in Muscle Protein Synthesis and Anabolic Resistance in Aging Skeletal Muscle. *Front Nutr.* 2019;6:146.
54. Sarti, L. y cols. Donkey's Milk in the Management of Children with Cow's Milk protein allergy: nutritional and hygienic aspects. *Ital. J. Pediatr.* 2019;45:102.
55. Cunsolo, V. y cols. Proteins and bioactive peptides from donkey milk: The molecular basis for its reduced allergenic properties. *Food Res. Int.* 2017;99:41-57.
56. Martemucci, G. y cols. Fat content, energy value and fatty acid profile of donkey milk during lactation and implications for human nutrition. *Lipids Health Dis.* 2012;11:113.
57. Li, L. y cols. The nutritional ingredients and antioxidant activity of donkey milk and donkey milk powder. *Food Sci. Biotechnol.* 2018;27:393-400.